

Année 1954

N°

808

TH E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d' Etat)

par

Léon PHILIPPE
né le 12 août 1927
à Dangy (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DE
L'ACTION DU SALICYLATE DE MORPHOLINE
AU COURS DU R.A.A. ET DES PUSSEES DE P.C.E.

Président : M. COSTE , Professeur.

1954

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : PHILIPPE

Prénoms : Léon

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

: PHILIPPE Léon :
: Contribution à l'étude :
: clinique de l'action du :
: Salicylate de Morpholine :
: au cours du RAA et des :
: poussées de PCE :
: Paris, dact. in 4° :
: THESE MED. Paris 1954 :
: N° :
: Ed. A.G.E.M.P. :

: PHILIPPE Léon :
: Contribution à l'étude :
: clinique de l'action du :
: Salicylate de Morpholine :
: au cours du RAA et des :
: poussées de PCE :
: Paris, dact. in 4° :
: THESE MED. Paris 1954 :
: N° :
: Ed. A.G.E.M.P. :

: PHILIPPE Léon :
: Contribution à l'étude :
: clinique de l'action du :
: Salicylate de Morpholine :
: au cours du RAA et des :
: poussées de PCE :
: Paris, dact. in 4° :
: THESE MED. Paris 1954 :
: N° :
: Ed. A.G.E.M.P. :

: PHILIPPE Léon :
: Contribution à l'étude :
: clinique de l'action du :
: Salicylate de Morpholine :
: au cours du RAA et des :
: poussées de PCE :
: Paris, dact. in 4° :
: THESE MED. Paris 1954 :
: N° :
: Ed. A.G.E.M.P. :

Année 1954

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d' Etat)

par

Léon PHILIPPE

né le 12 août 1927
à Dangy (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DE
L'ACTION DU SALICYLATE DE MORPHOLINE
AU COURS DU R.A.A. ET DES POUSSEES DE P.C.E.

Président : M. COSTE , Professeur.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL -
 CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN
 HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE - LIAN -
 LOEPER - MARION - MATHIEU - MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
 OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANON -

DOYENLéon BINET (Membre de l'
 Institut)

ASSESEUR Jean VERNE

I . - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POLONOVSKI M.
(Hotel Dieu	BROCQ P.
Cliniques (Broussais	DE GAUMART D'ALLAINES
chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR H.
(Cochin	QUENU J.
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R.
Clinique de Cardiologie	DONZELOT E.
Clinique de Chirurgie Infantile et d'orthopédie	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du sang	CHEVALIER P.
Clinique des Maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE R.
Clinique des Maladies infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des mala- dies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO P.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL -
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN
HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE + LIAN -
LOEPER - MARION - MATHIEU - MOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANON -

DOYENLéon BINET (Membre de l'
Institut)

ASSESEUR Jean VERNE

I . - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POLONOVSKI M.
(Hotel Dieu	BROCQ P.
Cliniques (Broussais DE GAUMART D'ALLAINES	MONDOR H.
chirurgicales (Salpêtrière	QUENU J.
(Cochin	
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R.
Clinique de Cardiologie	DONZELOT E.
Clinique de Chirurgie Infantile et d'orthopédie	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du sang	CHEVALIER P.
Clinique des Maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
Clinique des maladies des enfants ...	DEBRE R.
Clinique des Maladies infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des mala- dies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO P.

Cliniques Médicales	(Hotel-Dieu	BENARD H.
	(Bichat	LAROCHE G.
	(Cochin	MOREAU R.
	(Broussais	DE GENNES L.
Clinique Médicale d'hydroclimatologie	JUSTIN-BESANCON L.	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-LADOT L.	
	(Tarnier	LANTUEJOUL P.
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LEVY-SOLAL E.
	(Port-Royal	LACOMME M.
Clinique ophtalmologique	VELTER E.	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN A.	
Clinique physico-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET C.	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER C.	
Clinique Rhumatologique et sociale	COSTE F.	
Clinique stomatologique	DECHAUME M.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE J.	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE A.	
Clinique urologique	FEY B.	
Embryologie	GIROUD A.	
Génétique	LAMY M.	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ...	MOUQUIN M.	
Histologie	CHAMPY C.	
Hygiène et clinique de la première enfance ...	CATHALA J.	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON C.	
Médecine du travail	DESOILLE H.	
Médecine Légale	PIEDELIEVRE R.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale .	GALLIARD H.	
Pathologie chirurgicale	N ...	
Pathologie exotique	LAVIER G.	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE J.	
Pathologie médicale	BARIETY M.	
Pathologie et thérapeutique générales	N ...	
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD R.	
Physicochimie médicale (à titre personnel) ...	DOGNON A.	
Physiologie	BINET L.	
Physique médicale	STROHL A.	
Radiologie médicale	DESGREZ G.	
Technique chirurgicale	MOULONGUET P.	
Thérapeutique	TURPIN R.	

II . PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE J.	Bactériologie	(FASQUELLE R.
	(DELMAS A.		(NEVOT A.
	(N ...	Biologie	(BOURLIERE F.
	(GAUTHIER-VILLARS	médicale :	
Anatomie	(Mlle P. (Pr.s.ch.)		
pathologique	(BUSSET F.		
	(GOUYGOU C.		

Biologie médicale	(ETTORI J. Pr.s.ch. (JAYLE M.F. Pr.s.ch. (SCHAPIRA G.
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT F.
Histologie	(BULLIARD H. Pr.s.ch. (COUJARD R. (N ...
Hydrologie	DEBRAY C.
Hygiène	(BOYER J. (DEPARIS M.
Médecine légale et du tra- vail	(DEROBERT L. (GAULTIER M. (HADENGUE A.
Neurochirurgie	DAVID M.
Neurologie	DE SEZE S.
	(GRASSET J. (LEPAGE F. (MAYER M. (MERGER R. (MORIN P. (RAVINA J. (VARANGOT J.
Ophtalmologie	(OFFRET G. (DESVIGNES P.
Orthopédie	JUDET R.
Oto-rhino-laryngologie	(HALPHEN E. Pr.s.ch. (AUBRY M. (MADURO R.
Parasitologie	(BRUMPT L. (CHABAUD A.
Pathologie Chirurgicale	(ABOULKER P. (BAUMANN J. (GOSSET J.
	(HUGUIER J. (LAURENCE G. (LEGER L. (LORTAT-JACOB J. (OLIVIER Cl. (PADOVANI P. (POILLEUX M. (ROUX M. (RUDLER J.C. (VERNE J.M.
Pathologie expérimentale	MERKLEN P.

Pathologie médicale	(BERNARD J. (BOUDIN G. (CASTAIGNE P. (CONTE M. (DECOURT J. (DOMART A. (DREYFUS Gilbert (FAUVERT R. (HAMBURGER J. (KOURILSKY R. (LAMOTTE M. (LAROCHE C. (MILLIEZ P. (FEQUIGNOT H. (PERRAULT M. (LAMBERT P. (THIEFFRY St. (TURIAF J.
Pédiatrie	(JOSEPH R. (LAPLANE R. (MARIE J.
Pharmacologie	(LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch.
Physiologie	(BARGETON D. Pr.s.ch. (PARROT J.L.
Physique médicale	(DJOURNO A. Pr.s.ch. (GOUGEROT L.
Pneumo-phtisiologie	KREIS B.
Psychiatrie	BARUK H.
Psychiatrie infantile	MICHAUX L.
Stomatologie	(CERNEA P. (CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS R.

III . PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BRINDEAU A. (Obstétrique) GATELLIER J. (Clinique Chirurgicale) LE LORIER V. (Obstétrique) VAUDESCAL R. (Obstétrique)

IV . PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	(AMELINE A.
	(MENEGAUX G.
	(PATEL J.
	(SICARD A.
Clinique médicale	(BROUET G.
	(CACHERA R.
	(GARCIN J.
Clinique Médicale	(HAGUENEAU M. Pr.s.ch.
	(MARCHAL G.
	(SOULIE E.
Clinique obstétricale	(DIGONNET L.
	(ECALLE G.
Clinique ophtalmologique	RENARD G.
Clinique urologique	COUVELAIRE R.

---oOo---

Secrétaire général de la Faculté	MOREL J.
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G.

---oOo---

Conservateur chargé de la Direction	Docteur HAHN A.
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE P. , LENOIR G.
	(METIN F. , QUIEVREUX E.

---oOo---

Par délibération en date du 9 Décembre 1798 , l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées , doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation .

A MA FEMME

en témoignage d'amour
et de gratitude.

A MES PARENTS

A MON ONCLE

Qui m'ont fourni l'appui matériel,
intellectuel et moral nécessaire à la
réalisation de mes études.

Qui m'ont montré le chemin du devoir,
inculqué l'amour du travail et le sens
de la probité.

En témoignage de mon immense gra-
titude.

A MARIE-TERESE

A MA TANTE VICTOIRE

A MA TANTE JEANNE

A MADAME TOUSSAINT

A MA SOEUR

A MON FRERE

A MA TANTE MARIA

in memoriam

A TOUS MES PARENTS.

En témoignage de mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTE

Médecin des Hôpitaux

Professeur de la Chaire de
Clinique de Rhumatologie .

qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VENDEL - A.I.H.P.

Qui nous a inspiré ce travail et nous
a permis de le mener à bien.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. RICHEL

Médecin-assistant des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS PAUL et JEAN RAMON.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Ph. DETRIE

Chirurgien-assistant des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES DAUTEUIL

A MONSIEUR RENE LECLERCQ

A MONSIEUR GUY TRINQUET

A TOUS MES AMIS.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR-VALLERY-RADOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROcq

MONSIEUR LE DOCTEUR LAMBLING

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARIETY

MONSIEUR LE DOCTEUR SERINGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Julien MARIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVINA

MONSIEUR LE DOCTEUR LEBEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR MENEGAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBIN

MONSIEUR LE DOCTEUR LALLEMENT

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
de l'ACTION du SALICYLATE de MORPHOLINE
au cours du R.A.A. et des poussées de P.C.E.

HISTORIQUE -

L'emploi d'infusion d'écorce de saule dans le traitement des rhumatismes se pratiquait déjà du temps de Galien. En 1871 MacLagan extrait de "Salix Alba et Populus Nigra" le glucoside nommé "Salicoside". C'est en 1876 que BUSS et RIESS préconisent l'usage de l'acide salicylique comme médication antithermique dans la fièvre typhoïde, et en 1876 la remarquable action de l'acide Salicylique dans la thérapeutique du R.A.A. fut mise en évidence par STRICKER; vulgarisée par la suite en France par SENATOR et GERMAIN SEE qui remplacèrent l'acide salicylique par le Salicylate de Sodium.

INTRODUCTION -

Depuis, le Salicylate a gardé une place de premier ordre dans la thérapeutique anti-rhumatismale et actuellement, tous les médecins admettent son action spécifique dans le R.A.A. Cette médication bien conduite fait disparaître rapidement les maîtres symptômes: douleurs, fièvre, fluxions articulaires et péri-articulaires. L'amélioration est rapide, débutant déjà après 24 heures. Son action est presque pathognomonique. (R. SAVY).

Le Salicylate de Na présente une affinité élective pour les tissus articulaires et péri-articulaires (1). Son action anti-rhumatismale semble bien dépendre de la présence dans la même molécule, de deux fonctions OH et COOH qui sont en ortho. Les isomères en sont inactifs. Dix minutes après l'absorption orale de 1 g. de Salicylate de Na, il est présent dans le sang, et reste décelable encore après quelques heures. Mais la Salicylémie pour être efficace (30 mg.K) doit rester élevée et constante et exige des doses importantes, l'administration par prises fractionnées et répétées de jour et de nuit et souvent au début l'administration par voie parentérale I.V.

Or le Salicylate est un composé qui renferme dans sa molécule une fonction phénolique libre. Il est donc toxique, et l'administration massive entraîne des inconvénients. Ce sont essentiellement des phénomènes d'intolérance digestive et sensorielle (2). Les incidents sont possibles par accumulation de corps cétoniques dans les humeurs. Les accidents, eux, sont d'ordre hémorragique dus à l'abaissement du temps de prothrombine et à la vaso-dilatation généralisée. D'après LUTENBACHER ces modifications doivent être rattachées à une atteinte hépatique (3). Les incidents ont incité les biologistes à rechercher un dérivé plus actif et mieux toléré par l'organisme.

C'est FEROND qui le premier a signalé les heureux résultats obtenus par un sel salicylé de Morpholine et

que l'on utilise sous forme de Salicylate de Morpholine et qui est caractérisé par sa lenteur d'élimination.

Par la suite, beaucoup d'auteurs l'ont essayé et notamment en Belgique (4). Ils ont montré que son utilisation constituait un progrès net sur la salicylothérapie classique

Nous tenons à remercier les LABORATOIRES "ANA" qui nous ont gracieusement fourni la quantité de Salicylate de Morpholine nécessaire à notre expérimentation. Le produit est actuellement spécialisé par les mêmes Laboratoires sous le nom de RETARCYL.

LE SALICYLATE DE SOUDE -

Son emploi thérapeutique.

La thérapeutique antirhumatismale, mise en oeuvre par le médecin, demande, pour être efficace, un taux de salicylémie élevé et constant. Or :

- le taux de la salicylémie utile est élevé.
- d'autre part l'élimination du S. Na est rapide.

Il faut donc, avec le S. Na :

- fractionner les doses,
- faire absorber des doses fortes, souvent assez mal tolérées, et pouvant faire courir le risque d'acidose salicylée. Ces contradictions font toute la difficulté de cette thérapeutique. Suivant les auteurs, et surtout suivant la méthode de dosage, le chiffre utile et nécessaire de la salicylémie varie, mais on peut admettre qu'il doit être très élevé, 35 mg. pour 100 environ, proche du seuil toxique de l'acidose.

La salicylémie s'élève notablement 10 minutes après l'absorption, pour retomber en quelques heures.

Le Salicylate est fixé en partie par les protéines du sang, se fixe temporairement sur le tissu hépatique. Il diffuse dans toutes les humeurs de l'organisme jusque dans le liquide céphalo-rachidien.

L'élimination se fait par le rein. On trouve dans l'urine du Salicylate en partie non transformé et des produits d'oxydation (acide dioxybenzoïque et hydroquinone).

Les doses thérapeutiques ne modifient pas la température des sujets normaux, mais montrent une action spécifique antipyrétique dans le cadre rhumatismal.

Cliniquement, la thérapeutique salicylée apporte une amélioration nette des S.G. et des S.F. La température tombe très rapidement parfois au bout de 24 heures. Douleurs et fluxions articulaires disparaissent en quelques jours. La vitesse de sédimentation revient à la normale en plus de trois semaines.

INCONVENIENTS -

De nombreux inconvénients pèsent sur la thérapeutique salicylée.

Mineure, mais fréquente est l'intolérance des voies digestives. Un adjuvant du bicarbonate de soude qui lutte en outre contre l'acidose salicylée. Nausées, vomissements, gastralgies sont fréquents ainsi que les bourdonnements d'oreille, les vertiges, les troubles oculaires, l'action inhibitrice sur l'intestin.

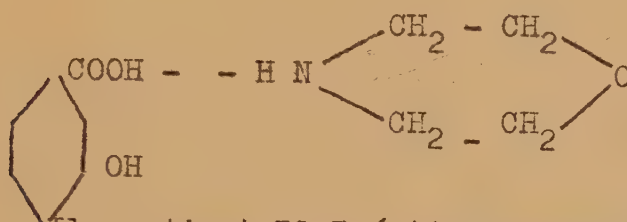
Plus graves mais moins fréquents sont les troubles dus à la chute de la T.A. et l'hypothrombinémie en rapport avec la baisse de la vitamine K. Chez un rhumatisant avant tout traitement salicylé, on note une diminution importante de la concentration sanguine en V.K. de l'ordre de 50 % dans les polyarthrites. Le Salicylate, toxique pour la cellule hépatique accentue encore les troubles surtout pour les Vitamines liposolubles.

Un nouveau dérivé, moins toxique, et plus actif que le Salicylate de Soude, était nécessaire. Ce dérivé n'est autre que le Salicylate de Morpholine caractérisé par sa lenteur d'élimination.

LE SALICYLATE DE MORPHOLINE -Constitution Chimique.

La Morpholine a été choisie pour préparer le Salicylate de cette base parce que cette amine gelique possède selon T. EMMERS (6) une faible toxicité. Le Point de fusion est de 110°-111°.

Ce corps a pour formule



Il contient 58,3 % d'Acide salicylique, autrement dit 1 g de sel sodique correspond à 1,44 de Salicylate de Morpholine.

Dosages -- Serum

Méthode de GALIMARD permet de mesurer la Salicylémie. Le taux efficace est très rapidement atteint après la prise d'une dose de 12 à 15 g. chez l'homme le 1^o jour, pour redescendre à 10 g. et moins les jours suivants. Ceci étant possible par l'élimination lente et retardée du Salicylate de Morpholine, d'où accumulation augmentée.

- Urine

L'identification qualitative de
ces salicylates est faite par le développement de la coloration bleue apparaissant par addition de chlorure ferrique.

Le dosage de l'acide salicylique dans l'urine s'est fait en mettant à profit la formation de son dérivé bromé, après libération par hydrolyse acide de sa combinaison avec l'acide glycuronique.

Après deux heures d'hydrolyse chlorhydrique à l'ébullition, on effectue trois extractions successives à l'éther sulfurique. Celui-ci est évaporé : le résidu est repris par de l'eau chaude et versé dans un ballon jauge de volume défini 30 cc. Une partie aliquote est traitée par une solution décimormale de Brome en milieu chlorhydrique. On laisse reposer pendant 20 à 30 minutes en agitant de temps à autre. On ajoute ensuite 5 cc d'eau contenant 1 g.5 1 K de chloroforme. L'iode libéré correspondant au Brome non fixé est dosé au moyen d'une solution N 1/10 d'hyposulfite de Soude.

Les courbes d'élimination provenant de deux dosages effectués sur des chiens montrent que l'élimination du Salicylate de Morpholine est beaucoup moins abondante dans l'unité de temps que celle observée pour la dose correspondante en Salicylate de Soude.

Il semble donc qu'il y ait une rétention tissulaire plus considérable.

Propriétés Pharmacodynamiques -

MEYER et RAGAN ont proposé une ingénieuse hypothèse pour expliquer l'action antifixionnaire du Salicylate de Soude. Pour eux la fixation articulaire serait due à la désagrégation du ciment interfibrillaire causée par l'action d'un enzyme spécifique, l'hyaluronidase et le mode d'action serait d'inhiber ce ferment (inhibition facilement démontrée in vitro). Cette inhibition ne peut être réalisée qu'avec de fortes doses de Salicylate de Soude. Le Salicylate de Morpholine par sa rétention tissulaire accusée permet d'atteindre facilement la salicylémie efficace.

Toxicité -

1°- Injection intraveineuse à une concentration de 10 % :

LAPIN n° 1	1 cc
" 2	2 cc
" 3	5 cc

- Pas de phénomènes toxiques. Survie.

Concentration à 14 %

LAPIN n° 4	5 cc
------------	------

Survie.

Concentration à 28 %

LAPIN n° 5	2 cc
" 6	5 cc

- Pas de phénomènes toxiques. Survie.

2°- Injection intramusculaire :

LAPIN n° 7	2 cc
" 8	5 cc

- Pas de phénomènes toxiques. Survie.

Concentration à 28 %

LAPIN n°	9	2 cc
"	10	5 cc
"	11	5 cc

- Pas de phénomènes toxiques. Survie.

Les concentrations de 14 % et de 28 % correspondent à la dose de 10 et 20 cg. de salicylate de sodium calculé en teneur d'acide salicylique.

La toxicité du Salicylate de Morpholine est faible. La dose minima mortelle est en effet, d'après T. ELLERS, chez le rat de 1 g.5 par kg de poids corporel. La Morpholine soigneusement neutralisée n'entraîne pas de phénomènes toxiques par voie sous-cutanée aux doses voisines de celles que l'on utilise en thérapeutique.

A une série de lapins de 2 kgs. des doses croissantes de Salicylate de Morpholine ont été injectées. Les animaux supportent fort bien des injections de 5 cc de Salicylate de Morpholine à 28 % en I.M. ou I.V.

On peut procéder en outre, chez le chien chloralosé, à une suite d'injections I.V. de Salicylate de Morpholine et même faire une injection d'adrénaline sans noter aucun trouble.

La courbe obtenue après injection I.V. de Salicylate de Morpholine montre que celui-ci a un léger pouvoir hypertenseur mais très fugace et est même légèrement analeptique respiratoire.

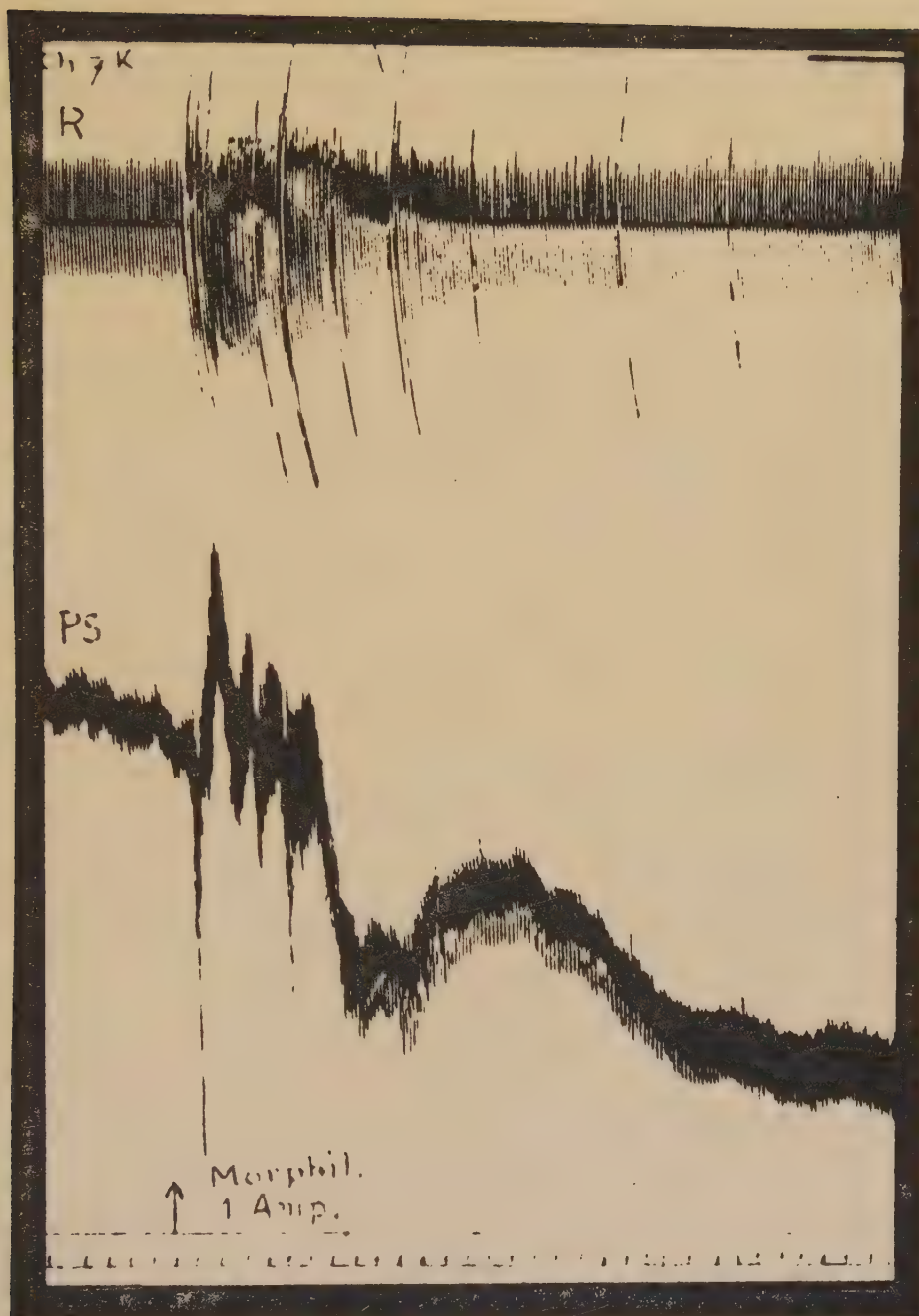


Figure 1

Nous pouvons donc conclure que les doses répétées de Salicylate de Morpholine donnent exactement le même effet. Donc il n'y a pas de renforcement de la toxicité pour la 2ème dose.

L'animal mis en présence d'une forte dose de Salicylate de Morpholine ne présente pas d'accident syncopal à la suite d'une injection d'adrénaline au 1/4 mg.

En présence d'adrénaline une troisième dose de Salicylate de Morpholine, bien que présentant une réaction hypertensive plus faible, n'accuse pas de phénomènes toxiques décelables.

Action du SALICYLATE DE MORPHOLINE sur la pression et la respiration -

En administrant à des chiens des doses équivalentes de Salicylate, soit sous forme de sel morpholinique, soit sous forme sodique. Dans ces conditions à 1 g. de sodium correspond 1 g.4 de Morpholine.

Les courbes montrent les effets observés sur la respiration et la pression sanguine chez les chiens chloralosés ayant reçu 1 g. de Salicylate de Morpholine (fig. 1).

Les courbes suivantes notent les résultats observés après l'administration intrasaphène d'une dose moitié moindre de ces deux composés (fig. 2 - 3).

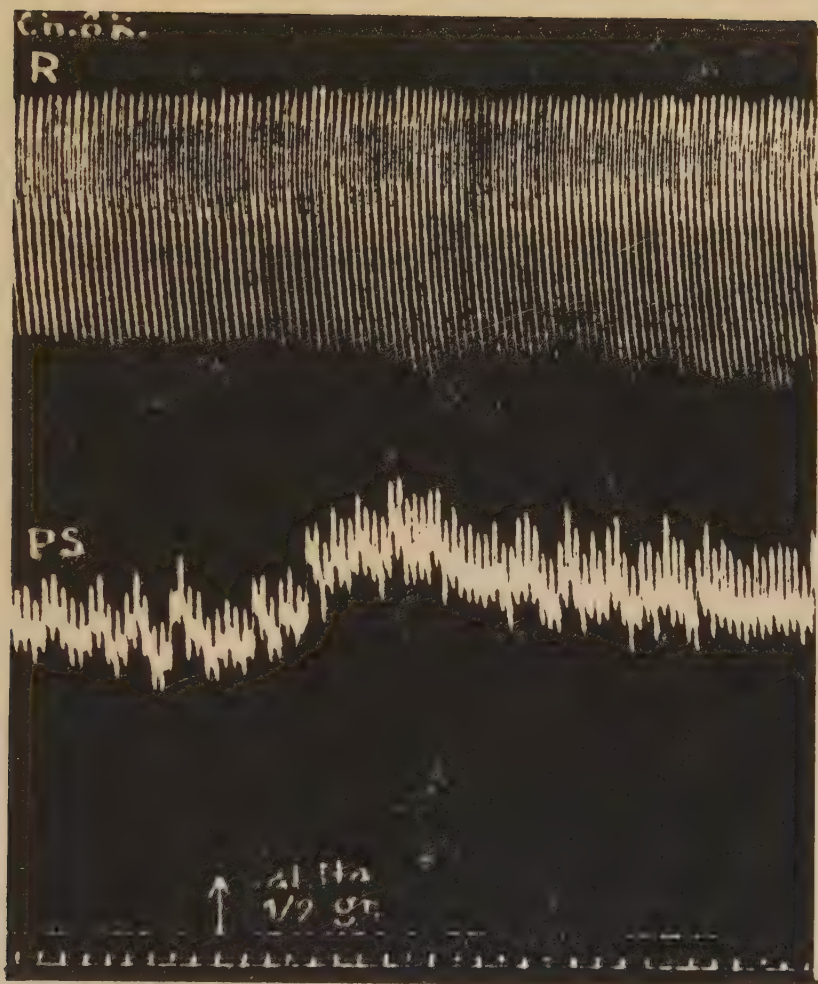


Figure - 2 -



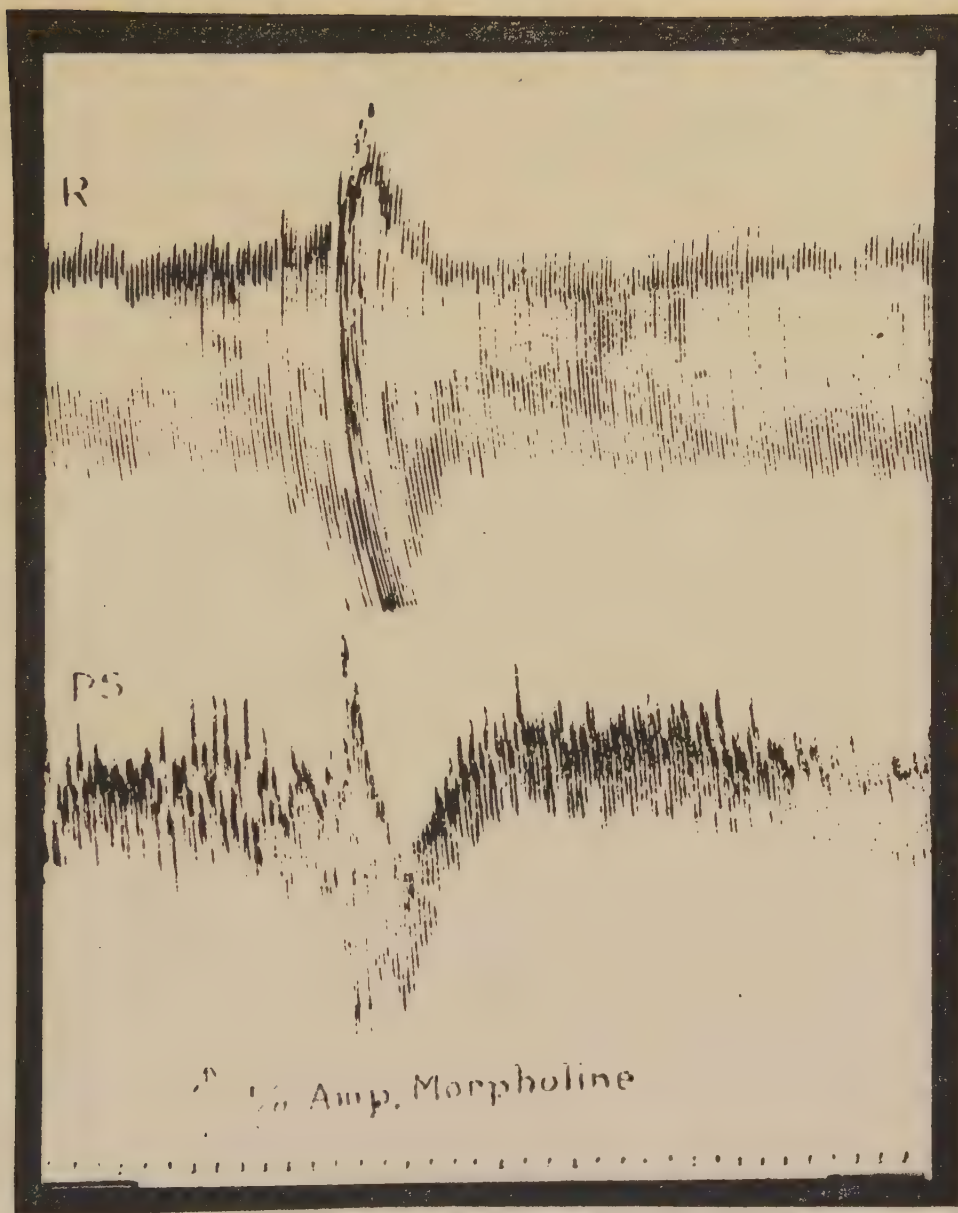
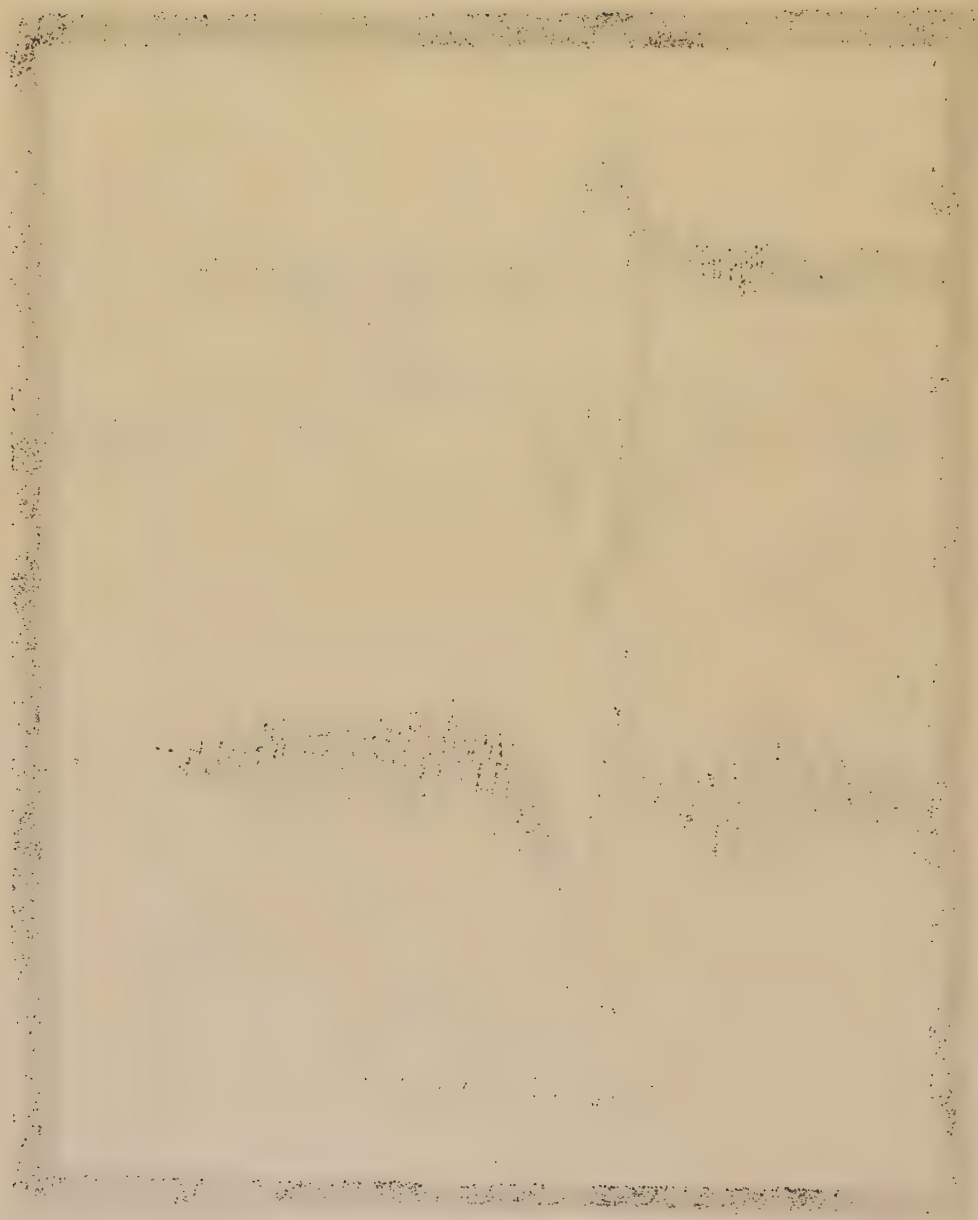


Figure -



A l'examen de ces figures, on note que le Salicylate de Morpholine est plus hypertenseur, mais faiblement, que le Salicylate de Soude à dose correspondante. Le Salicylate de Morpholine se révèle être en outre un excitant, de courte durée, de la respiration, alors que le dérivé sodique ne présente pas toujours, à dose correspondante, d'effet appréciable sur cette fonction.

Si l'on diminue encore la dose de Salicylate de Morpholine, administrée chez le chien, de façon à ne pas produire d'effet hypertenseur et respiratoire, on pourrait estimer cette dose à 50 mg. par kg. de poids corporel dont la figure 4 nous montre les effets.

De ces expériences, nous pouvons conclure que la dose moyenne qu'un homme de 50 kg. peut supporter sans aucun trouble devrait être évaluée à 2 g.5, correspondant environ à deux ampoules de Salicylate de Morpholine en administration journalière. Comme il s'agit souvent de traitements prolongés, l'ampoule sous sa forme actuelle offre toute garantie.



Figure - 4 -

Recherche sur la fixation tissulaire du SALICYLATE de
MORPHOLINE -

Les recherches ont été effectuées pour montrer si l'élimination rénale du Salicylate de Morpholine était moins rapide que celle du Salicylate de Soude choisi à titre comparatif.

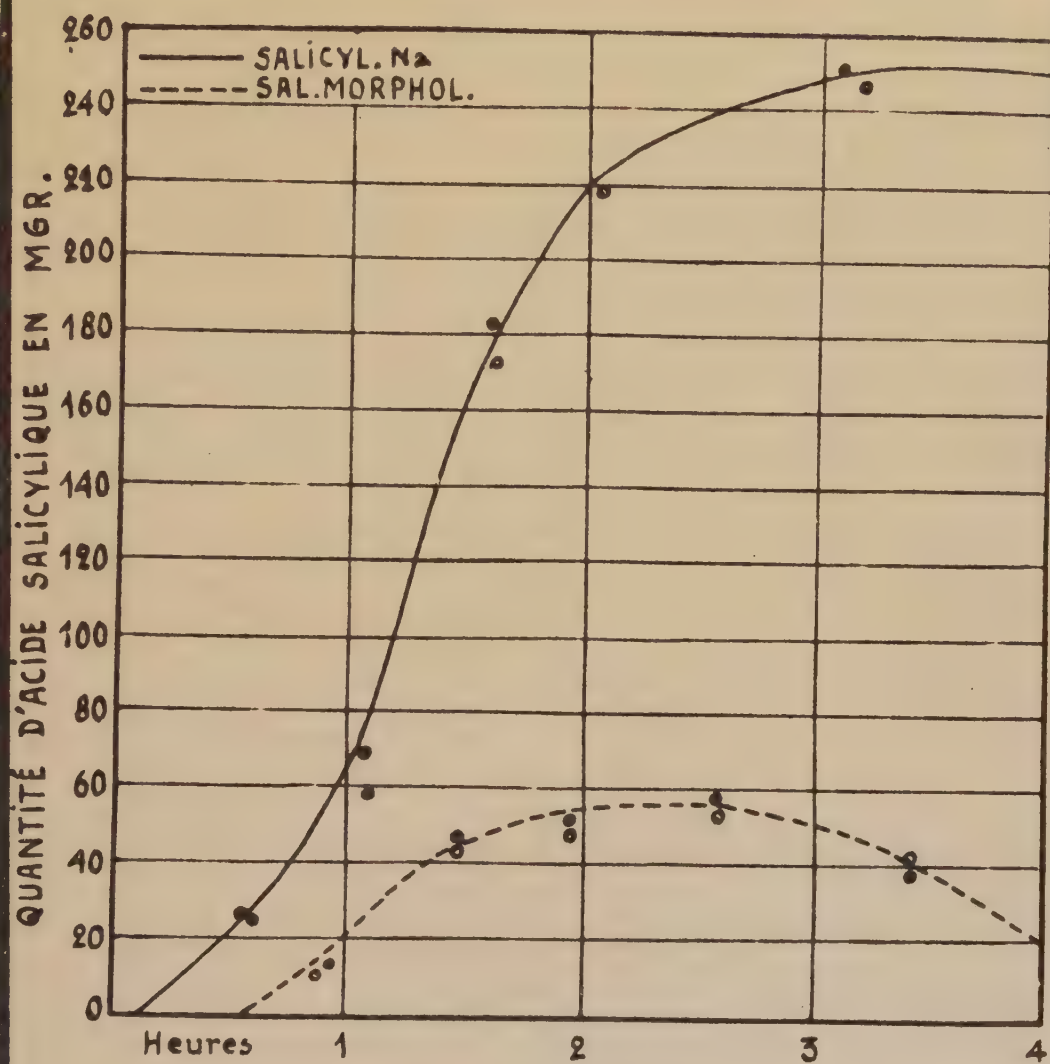
Les courbes d'élimination de ces composés ont été notées (fig. 5).

a- Vitesse d'élimination du Salicylate de Morpholine -

Dans ce groupe d'expérience sur des chiens à fistule vésicale, l'urine a été prélevée de 5 minutes en 5 minutes après l'ingestion par voie gastrique soit de 1 g. de Salicylate de Morpholine, soit d'une ampoule de Salicylate de Soude, l'une et l'autre dissoute dans 300 cc d'eau.

Dans ces conditions, il a été constaté qu'après ingestion de 300 cc. d'eau salicylée, il était possible de déceler la présence du Salicylate de Soude après 5 minutes, alors qu'on ne pouvait l'identifier que 20 minutes après pour le Salicylate de Morpholine.

Si l'examen de la réaction salicylée est continue dans l'urine pendant les jours qui suivent l'adminis-



tration de ces deux substances, on note la présence dans l'urine 72 heures après l'administration du Salicylate de Morpholine, alors que la réaction ne reste positive que 48 heures après l'administration du dérivé sodique.

b- Détermination de la courbe d'élimination du SALICYLATE de MORPHOLINE et du SALICYLATE DE SOUDE -

Les expériences ont été réalisées sur 4 chiens porteurs de fistule biliaire. Les 2 premiers ont reçu par la sonde gastrique deux ampoules de Salicylate de Morpholine dissoutes dans 300 cc d'eau. Les 2 autres ont reçu deux grammes de Salicylate de Soude dissous dans la même quantité d'eau.

La quantité d'acide salicylique est déterminée par les divers échantillons d'urine prélevés de demi-heure en demi-heure, après l'ingestion des solutions salicylées.

Le dosage de l'acide salicylique dans l'urine est effectué en mettant à profit la formation du dérivé bromé après libération par hydrolyse acide de sa combinaison avec l'acide glycuronique. L'acide libéré correspond au Brome non fixé, on dose au moyen d'une solution d'hyposulfite de Na décinormale.

Les courbes moyennes provenant des deux dosages effectués sur des chiens différents montrent que l'élimination du Salicylate de Morpholine est beaucoup moins abondante dans l'unité de temps que celle observée pour une dose équivalente de Salicylate de Soude.

Avantages sur le SALICYLATE DE SOUDE -

1- L'élimination du Salicylate de Soude commence plus rapidement que celle du Salicylate de Morpholine: de 5 minutes pour le premier on passe à 20 minutes pour le second.

2- Le dosage de l'acide salicylique dans l'urine des chiens traités, soit par le Salicylate de Soude, soit par le Salicylate de Morpholine prouve que la rétention tissulaire de ce dernier composé est très supérieur à celle qui se produit avec le Salicylate de Soude.

De ceci découle l'intérêt du Salicylate de Morpholine. Son élimination lente permet une accumulation sanguine beaucoup plus rapide, avec une dose de départ égale, des doses suivantes progressivement décroissantes, mais plus prolongées (possibilité du traitement d'entretien). Son emploi entraîne beaucoup moins d'inconvénients majeurs, en particulier les risques d'acidose salicylée, et mineurs; seuls les bourdonnements d'oreilles semblent persister aux très fortes doses.

Etude Clinique -

Les différences de tolérance établies, il convient de comparer les activités thérapeutiques du Salicylate de Soude et du Salicylate de Morpholine.

Tout d'abord dans le R.A.A., les auteurs ont observé les faits suivants :

- Sédation des douleurs articulaires
- Régression des signes inflammatoires, résorption des épanchements
- Courbe thermique s'abaisse parallèlement et atteint la normale vers le 5ème jour du traitement
- La vitesse de sédimentation diminue plus tardivement et redevient normale vers le 15ème jour du traitement.

OBSERVATIONS -

I) - Melle M..., 17 ans, première atteinte de R.A.A. Trois mois de repos au lit. Au cours de l'évolution aucune atteinte cardiaque n'est dépistée, mais il survient une pleurésie bilatérale. Après guérison et un mois de convalescence le travail est repris sans gêne.

A la suite de cette première crise le décubitus est mal supporté, et la nuit deux oreillers sont nécessaires. Enfin, et c'est également depuis cette première crise que surviennent des palpitations. Dit avoir été traitée par le Salicylate en I.V.

Deux ans plus tard, à 19 ans, en septembre 1949, apparaît rapidement un essoufflement marqué.

En octobre 1949, nouvelle crise de R.A.A. moins intense que la première; la température ne dépasse pas 39° mais l'évolution se prolonge, température instable, une mitralite est découverte et son admission dans le service est décidée, pas d'oedème pulmonaire.

Rentrée dans le service le 10 février 1950.

- 11.2.1950 - Pas de cyanose, pas de dyspnée.

Scopie : silhouette mitrale typique, coeur légèrement augmenté de volume, débordant à droite. T.A. 12-8

Poumons : R à S, mais la base droite respire moins bien que la gauche.

Traitement : Salicylate à 0,50 4 g. par jour
Salicylate IV 1 g.

Le salicylate per os n'est pas très bien supporté, ce qui incite à augmenter la dose IV et diminuer celle per os.

- Signes d'évolution du R.A.A. Température 38°5

Sédimentation	-	le 14-2-50.....	41 - 72 - 117
"		le 22-2-50.....	36 - 58 - 115
"		le 24-2-50.....	22 - 42 - 102
"		le 2-3-50.....	15 - 32 - 90

La malade allant beaucoup mieux rentre chez elle.

- 10.4.1950 - Nouvelle crise de R.A.A. mais beaucoup moins forte que la précédente, température ne dépasse pas 37°8. La

sédimentation est le 12-4-50 de 36 - 58 - 115.

Reprise du traitement au salicylate IV, 1 g. per os, 4 g. Le Salicylate per os n'étant pas très bien toléré il est remplacé au bout de 8 jours par RETARCYL, à la même dose; les bourdonnements d'oreilles et les troubles gastriques sont presque inexistantes avec cette dernière médication qui semble beaucoup mieux tolérée que le Salicylate de soude ordinaire, malgré l'intolérance marquée, de cette malade, pour le Salicylate; les signes d'évolution du R.A.A.

Le 22-4-1950 : V.S. 23 - 45 - 108, température 37°8
 30-4-1950 : V.S. 12 - 25 - 80, température 37°

II) - Melle J..., 15 ans, entre dans le service pour de l'essoufflement d'effort et de la fièvre. Bronchite tous les hivers depuis l'âge de 9 ans. A 12 ans on découvre une lésion cardiaque, quelques jours plus tard survient une crise de R.A.A. avec fièvre modérée, atteinte des hanches et des coudes. - Repos au lit 8 jours et la marche est reprise, mais l'essoufflement à l'effort devient de plus en plus marqué. En octobre 1949, à 14 ans, nouvelle hospitalisation aux Enfants Malades en raison d'une élévation thermique à 39° - Traitement par pénicilline et salicylate.

Examinée le 20 février 1950, pas de dyspnée, pas de cyanose mais une pâleur marquée malgré l'absence d'anémie à la numération. L'auscultation rappelle les signes d'une sténose aortique pulmonaire.

Coeur - (scopie) globuleux à pointe arrondie, débor. droit net. Contractions toniques - Oreillette gauche augmentée de volume à grand rayon. Battante, très nettement expansive mouvement de ciseaux net.

Veines - T.A. 9-4

Foie - Déborde un peu sur le rebord costal, mesure 6 cm sur la ligne médio-claviculaire. Il existe un léger reflux hépato-jugulaire persistant.

Poumons - Pas de matité anormale. De nombreux râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires. Il existe d'autre part des signes d'évolutivité : crochets fébriles à 38 - Sédimentation 36 - 78 - 121.

Rate - Augmentée de volume, percutable sur 3cm,5 mais non palpable.

Cardiopathie donnant de l'essoufflement d'effort depuis l'âge de 12 ans, date à laquelle elle fut découverte par hasard. Depuis, nombreuses poussées fébriles, accentuation de l'essoufflement.

Traitement - Evolution (fév) -

Salicylate 3 g. IV - 6 g. rectal - Intolérance marquée au salicylate per os - Digitaline XV gouttes à l'entrée - XV gouttes 15 jours après.

Le pouls descend de 120 à 88, la température tend elle aussi à descendre.

- Suppression de la glace sur le coeur le

- Sédimentation le 24-2-50 : 15 - 42 - 105

Le 5 mars 1950, température 39°, sédimentation 36 - 58 - 114.

Reprise du traitement par la digitaline et le salicylate; on donne 1 g. IV et 4 g. de RETARCYL, qui est parfaitement supporté sans aucune intolérance gastrique.

le 20-3-50 - température 38° - sédimentation 12-34-90

le 25-3-50 - température 36°7 - sédimentation 6-12-80.

III) - Mme S... Germaine, 43 ans.

Entrée dans le service le 21 décembre 1949 pour I.A. + R.M. + R.A.A. Pouls à 140 - Oedème pulmonaire.

A fait une crise de R.A.A. à 10 ans - 20 ans - 30 ans et 40 ans à cette époque l'on découvre une atteinte cardiaque I.M.

Examen: pouls à 140 - oedème pulmonaire - I.A. + I.M.

Traitement: 1er jour: 50 gouttes digitaline + 1 IV novurit.

2ème jour: 35 gouttes digitaline + 1 IM novurit

3ème jour: pouls à 92 - TA 14-8 - température 37°5.

Le traitement digitalique est continué jusqu'au 3 janvier 50 à raison de 20 gouttes par semaine et 1 IV novurit par semaine.

Le 8 janvier: pouls à 80 - TA 14-8 - température 36°8, la malade quitte le service.

Enfin, avril 1950, nouvelle crise de R.A.A., température 38° - sédimentation 140 - 170.

Traitement: salicylate IV - 4 g, per os 8 g. pro die. Au bout de trois jours intolérance au salicylate buccal (vomissements, bourdonnements d'oreilles).

Arrêt du salicylate buccal qui est remplacé par 8 g. de salicylate en lavement dans 50 cc de lait. Lavement à répéter le matin à 8 heures et le soir à 5 heures.

Mai - Salicylate IV 4 g. - 2 lavements par jour de 12 g. salicylate solution dans 50 cc de lait à garder.

Température 37°6 - 38°2 - sédimentation 65-90

Juin - Salicylate IV 3 g. - 2 lavements par jour de 12 g. salicylate solution dans 50 cc de lait à garder.

Température 37°5 - sédimentation 55-86.

Juillet - Salicylate IV 3 g. - 2 lavements par jour de 10 g. de salicylate solution dans 50 cc de lait

Température 37°2 - sédimentation 18-40.

La malade va beaucoup mieux et part en vacances pour un mois à Bourbon Lancy.

Pendant tout le mois d'août: 2 fois par jour lavement de salicylate de 12 g. chaque (la malade va très bien pendant toutes les vacances.

Septembre: Va bien - pouls 80 - TA 14-8.

En novembre, le 5, nouvelle crise de R.A.A.,
température 38° - sédimentation 32-60 - pouls 110.

Reprise de la médication digitalée et salicylée: 20 gouttes digitaline par semaine + 1 novurit IV.

Au bout de 15 jours: pouls 90 - température 37°5, sédimentation 21-45.

Le 10 novembre: 3 g. salicylate IV et 8 g. de RETARCYL pro die - le retarcyl est parfaitement toléré depuis le 10 novembre jusqu'au 15 décembre où la médication salicylée est réduite à 6 g. de Retarcyl pro die - à ce moment la malade va bien, température 36°8 - pouls 80 - TA 14-8 - sédimentation 12-18.

Le 8 décembre, nouvelle crise de R.A.A. mais moins grave que les précédentes. Température 37°4 - sédimentation 14-52 - TA 14-8 - pouls 98.

Traitement: salicylate Retarcyl 10 g. pro die - 20 gouttes digitaline par semaine et 1 IV novurit - température 37°5 - sédimentation 18-35 - pouls 89.

Le RETARCYL est parfaitement toléré par cette malade qui est cependant très intolérante à la médication salicylée par voie buccale.

IV) - D... Jacques, 27 ans - V. le F. 60 kgs.

Vu pour une crise de R.A.A. typique, localisation tibio-tarsienne, à la suite d'une angine banale. La température est à 39°2, la VS à 50-82.

Mis au RETARCYL à la dose de 12 g. par jour par prises fractionnées orales, la température tombe à 37°5 le 5ème jour. La dose est ramenée à 8 g., la V.S. ce même jour est à 78-105 pour redescendre le 20ème jour à 8-17. Les algies s'atténuent ainsi que les fluxions articulaires pour disparaître presque complètement en 4 jours. Le 5ème jour, légères douleurs aux articulations du genou, elles disparaissent en quelques heures.

L'auscultation, l'E.C.G. n'ont rien montré de pathologique pendant l'évolution. Le malade a pu être suivi par nous pendant deux ans, et n'a pas présenté depuis de rechutes, ni d'atteinte cardiaque. Il suit une cure de RETARCYL de 5 g., 10 jours tous les deux mois depuis.

Au début du traitement, le malade a présenté quelques bourdonnements d'oreilles qui disparurent dès diminution de la dose, mais la tolérance gastrique resta toujours bonne.

V) - Enfant, M... François - V. le F. 15 ans $\frac{1}{2}$

Crise de R.A.A. typique, localisation aux genoux et aux coudes. Grosse fluxion des articulations qui ne peuvent être mobilisées.

La température est très élevée à 40°8. Le malade est mis tout d'abord au Salicylate de Na, 10 g. Vomissements, bourdonnements, le font remplacer au bout de 48 heures par le RETARCYL aux mêmes doses. Au 5ème jour, un examen d'urine montre plusieurs grammes d'albumine 4 g., des cylin-

dres granuleux et d'hématies. V.S. 47 - 72 - 107.

Cette néphrite fait diminuer les doses à 8 g.

L'état s'améliore progressivement et le traitement est arrêté par la famille malgré notre avis au 12ème jour.

Au 20ème jour, nous nous trouvons en présence d'une pancardite rhumatismale, sans autre localisation articulaire. Nous faisons hospitaliser ce petit malade et il reçoit un traitement : Cortisone - Retarcyl.

VI) - Enfant B... 15 ans, R... s/s.

Début à 39°5 par une angine, puis apparition au 3ème jour de plaques rouges au niveau des genoux. Douleurs articulaires fugaces. La V.S. est alors à 50 - 74 - 124.

L'enfant étant en pension est ramené dans sa famille, où il est pratiqué, à la suite de la découverte d'un souffle cardiaque, une radiographie absolument normale. Mis au RETARCYL - le 3ème jour, 6 fois 4 comprimés soit 12 g., puis les jours suivants 6 fois 3, puis 5 fois 3 pendant 12 jours. La V.S. est alors redescendue à 22 - 36 - 85.

La persistance du S.S. conduit à utiliser l'association Cortisone - Retarcyl qui en 10 jours fait tomber la V.S. à 6 - 14 - 60. Le souffle s'atténue pour disparaître l'E.C.G. se révèle normal en fin de cure.

Le dosage des antistreptolysines montre un taux augmenté à 300 U.

VII) - M. S... Georges, 42 ans, mécanicien.

Vient consulter pour douleurs dans l'épaule gauche l'empêchant de travailler. Ce malade a eu à 18 ans une crise de R.A.A. qui l'a immobilisé au lit pendant un mois.

Polyarthrite à l'épaule et du poignet, ce malade est mis au traitement par le RETARCYL à la dose de 10 g. pro die à prendre en 4 fois de 6 h. du matin à 18 h. Dès le 8ème jour les douleurs sont presque complètement disparues, si bien que le malade demande à reprendre son travail. A partir de ce moment la médication est continuée à la dose de 6 g. par jour comme cure d'entretien. A noter que le RETARCYL a été parfaitement toléré à la dose de 10 g. par jour. Le malade arrête toute médication au bout de 40 jours et se trouve parfaitement bien.

VIII) - M. G... Louis, 62 ans, menuisier.

Vient consulter pour des douleurs rhumatismales survenant presque périodiquement tous les ans vers le mois d'octobre. Les premières crises de R.A.A. datent d'après la guerre de 1914. Depuis 2 ans les douleurs sont de plus en plus pénibles et l'obligent à un arrêt de travail.

Au point de vue rhumatismal le malade est traité par le RETARCYL à la dose de 12 g. pro die, soit 24 comprimés à répartir dans la journée.

Petite intolérance les 2 premiers jours, par la suite la médication est bien tolérée pendant 18 jours, à

partir de ce moment les douleurs étant presque disparues, le malade reprend son travail mais continue la médication à la dose de 4 g. par jour pendant 15 jours.

Au bout d'un mois, le malade est complètement guéri.

Des trois premières observations, il ressort que la médication salicylée banale fut mal supportée et que le simple remplacement du produit par le Salicylate de Morpholine permet de continuer la cure.

Des trois autres observations : la première fait ressortir la parfaite efficacité et la bonne tolérance du produit. Dans les deux derniers cas, nous avons été amenés à utiliser l'association Cortisone - Salicylate de Morpholine par suite de complications plus imputables à la maladie elle-même qu'au médicament.

L'ensemble de ces observations nous montre que le Salicylate de Morpholine présente une action comparable à celle du Salicylate de Na, mais à des doses inférieures et surtout dégressives, il n'en a jamais présenté les inconvénients, ni les obligations.

Action sur les P.C.E. -

Nous montrerons maintenant dans quelques observations que le SALICYLATE DE MORPHOLINE agit mieux, de par sa parfaite tolérance, qui permet d'employer des doses plus fortes, dans les poussées de polyarthrite chronique évolutive, que le Salicylate de Sodium.

La P.C.E. pose un grave problème social. Son traitement est, et est resté, décevant en dehors des poussées évolutives où la Cortisone fait merveille.

Il est normal d'utiliser le Salicylate de Morpholine dont les doses d'entretien peuvent être beaucoup plus efficaces à doses égales que celles du Salicylate de Soude.

L'expérimentation a été effectuée au cours des poussées évolutives et l'amélioration du syndrome fonctionnel a été nette.

La posologie est semblable à celle du Salicylate de Soude, mais un peu moindre encore et plus étalée. Il n'est plus nécessaire d'en donner toutes les 2 heures.

Il a été employé à la dose de 13 g. les 3 premiers jours, puis de 10 et de 8 les jours suivants. Aux doses élevées, il est recommandé de faire prendre en même temps une certaine quantité de liquide 100 cc. pour assurer une diurèse suffisante (on a pu contrôler, en effet, expérimentalement, une baisse de la diurèse mais nous n'en avons pour notre part jamais observé en clinique).

Observation n° I -

J... T., 41 ans, Ch... (Aube)

P.C.E. évoluant depuis 6 ans. Plusieurs cures thermales. Cures de sels d'or, de cuivre, tous les traitements mis en oeuvre n'apportant qu'une amélioration transitoire.

En juillet 1953, le malade, pâle, très asthénique, présentait depuis trois semaines environ une tuméfaction douloureuse au niveau des genoux et des poignets gauches. Des déformations importantes sont notées à l'examen du malade. Doigts en coup de vent, articulations bloquées, presque à 45°.

Les radios montrent des lésions importantes au niveau du genou gauche et du poignet. Décalcification importante, l'interligne est peu net.

La température est à 38°7 - 39°. La nuit la douleur empêche le malade de dormir. La V.S. est à 34-60.

Le traitement entrepris à la dose de 12 g. le 2ème jour, puis de 8 g. les jours suivants apporte une amélioration nette du syndrome fonctionnel.

La fièvre est tombée et se stabilise à 37°5 - 37°8.

Les douleurs ont un peu diminué, mais surtout le sommeil est redevenu normal.

Localement, la mobilisation des articulations est plus facile - mieux tolérée par le malade.

La V.S. descend à 28-43.

La tolérance du médicament dans ce cas fut parfaite.

Observation n° II -

G... T., 48 ans - Serrurier.

Le malade, ancien prisonnier de guerre, avait ressenti dès 1941, dit-il, des douleurs articulaires à type de talalgies. Puis, en 1943, douleurs des coxofémorales qui augmentent très rapidement et rendent le malade grabataire en deux à trois jours. Il fut traité par le Salicylate de soude et obtint de ne plus travailler à l'humidité après deux ou trois rechutes.

En 1945, de retour en Bretagne, apparition de lombalgies et de nouvelles douleurs coxo-fémorales, puis atteinte du genou gauche. Nouvelle cure salicylée qui amène la sédation, mais est très difficilement supportée (hémorragies - une poussée d'acidose).

De 1945 à 1953, l'état du malade ne fait que s'aggraver avec prise successive et déformation des articulations plus ou moins soudées. Il est devenu grabataire. Nous lui avons administré du Salicylate de Morpholine à la dose de 12 g. à l'occasion d'une poussée, température à 39 - 39°4, V.S. 42-71. On note au 6ème jour une chute de la température 38° - 38°5, puis au 15ème jour une baisse à 37°6 - 38°, la V.S. étant tombée à cette date à 30-56.

Le malade n'est plus réveillé la nuit par ses douleurs. Amélioration donc du syndrome fonctionnel.

Le traitement fut parfaitement toléré, malgré la prédisposition de ce malade à l'intolérance salicylothérapique.

Observation n° III -

Madame S... G., 55 ans - tapissière - V. le F...

En 1948, arthrite du poignet droit qui va en s'aggravant jusqu'en 1949 où apparaissent des douleurs et un oedème de la tibio-tarsienne droite, puis du genou droit.

Traitement par sels d'or, amène une sédation remarquable avec reprise complète de l'activité.

De 1951 à 1954 diverses poussées, localisées à la hanche et au genou gauches. En février 1954, température à 38°5 - 39°4 - V.S. 49-31. La poussée atteint les deux tibio-tarsiennes légèrement déformées, douloureuses, tuméfaction douloureuse au niveau des genoux et du poignet droit.

On note également des déformations des doigts. La mobilisation des articulations atteintes les montre bloquées, genou droit: flexion extension de 25°. Le genou étant en demi-flexion à gauche, la jambe peut s'étendre. L'amplitude du mouvement est de 45°. La mobilisation du poignet est très douloureuse. Pâleur, asthénie de la malade avec insomnie.

Le Salicylate de Morpholine administré à la

dose de 12 g. en 4 prises orales, donne au bout de 24 heures une salicylémie de l'ordre de 28 mg %. Le traitement prolongé 20 jours à la dose de 10 g. par jour amène la malade à une sédation importante. Sa température tombe à 37° - 38°. La V.S. redescend à 30-48. La mobilisation des articulations est plus aisée et l'amplitude est plus importante. Le traitement fut bien supporté excepté les 4 premiers jours, où l'on enregistre des bourdonnements d'oreilles et où l'on fut obligé de donner à boire du bicarbonate en solution.

De ces observations, il ressort une excellente tolérance même par les malades qui ont déjà présenté des accidents d'intolérance au Salicylate de Soude.

- Amélioration assez grande mais transitoire du syndrome fonctionnel propre aux composés salicylés.
- Action favorable sur la température, constante mais transitoire.
- Action moins prononcée sur la Vitesse de sédimentation

Ce médicament ne peut se comparer évidemment pas, avec des drogues telles que l'A.C.T.H. ou la Cortisone, cependant il est à même de réduire à moindre frais une poussée évolutive, ou d'être utilisé en association avec la Cortisone et prolonger l'action de celle-ci.

L'association avec les autres médications classiques : sels d'or par exemple est possible.

CONCLUSIONS -

L'action du Salicylate de Soude est universellement admise par tous les Médecins, dans le R.A.A. et bien des auteurs la considèrent comme favorable dans les poussées évolutives de la Polyarthrite.

Des inconvénients majeurs en diminuaient l'emploi et l'efficacité.

Le Salicylate de Morpholine agit comme le Salicylate de Na, mais son élimination lente, jusqu'à 72 heures chez le chien, permet de diminuer progressivement et d'étaler les doses, tout en obtenant plus rapidement une salicylémie constante et efficace, par rétention tissulaire accrue.

Aux doses thérapeutiques, il reste parfaitement bien toléré aussi bien par voie orale que par voie parentérale.

Son administration agit sur le syndrome fonctionnel et l'améliore; température et vitesse de sédimentation. La douleur s'atténue et disparaît.

Le Salicylate de Morpholine apparaît donc comme une médication symptomatique d'une efficacité équivalente mais supérieure à celle du Salicylate de Soude dans le Rhumatisme articulaire aigu et la Polyarthrite. En outre, sa tolérance digestive et humorale, l'absence d'incidents auditifs en font un produit plus maniable que le Salicylate de Soude.

- REFERENCES -

GALLIMARD, Bulletin Société Chimique Biol.

Professeur LA BARRE - Bruxelles.

1 - P. CARNOT

2 - AUBERTIN et ses Collaborateurs

3 - LUTENBACHER - R.A.R. (Maloine 1947)

4 - Dr. FEROND - (Ligue Belge contre le Rhumatisme 20-2-49)

5 - COSTE - Semaine des Hôpitaux de Paris, 1950 - n° 64.

6 - T. ELMERS - Journal of toxical Hyg. 20, p. 236 - 1939.

Vu, le Président de Thèse:

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur COSTE

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

100